

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(11) DE 3905364 A1

(21) Akt. Nr.: P. 39 05 364.4
(22) Anmeldetag: 22. 2. 89
(43) Offenlegungstag: 23. 8. 90

(51) Int. Cl. 5:
C07D 239/42

C 07 D 239/46
C 07 D 401/04
C 07 D 401/12
C 07 D 401/14
C 07 D 405/14
A 61 K 31/535
A 61 K 31/505
// (C07D 239/42,
227:06,247:00,231:26,
253:02,249:02,235:02,
265:30,315:00)

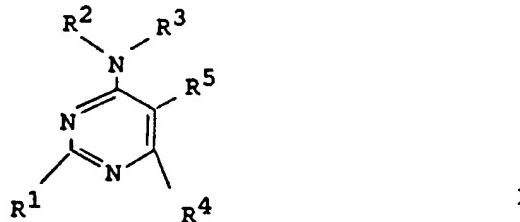
DE 3905364 A1

(71) Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

(72) Erfinder:
Geisen, Karl, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Lang,
Hans-Jochen, Dr., 6238 Hofheim, DE; Nimmesgern,
Hildegard, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Weidmann,
Klaus, Dr., 6242 Kronberg, DE

(54) Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool

Es werden Pyrimidin-Derivate der Formel I



worin R¹, R², R³ und R⁴ die angegebenen Bedeutungen haben, deren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Aufgrund ihres Sorbitol-akkumulierenden Aktivität eignen sie sich als Tool im pharmakologischen Screening-Modell für Aldose-Reductase-Inhibitoren.

DE 3905364 A1

Beschreibung

Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool.

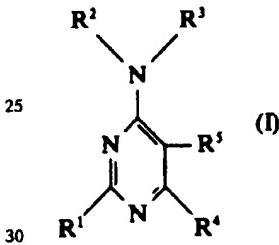
Erhöhte intracelluläre Sorbit-Konzentrationen werden als Ursache diabetischer Spätschäden wie z. B. der Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie angesehen. Sorbit wird durch das Enzym-Aldose-Reduktase bei erhöhter Blutglucose vermehrt gebildet. Die Sorbit-Akkumulation kann durch Aldose-Reduktase-Hemmer verhindert werden.

Das Screening nach Aldose-Reductase Inhibitoren (ARI) erfolgt an Streptozotocin-diabetischen Ratten 1 bis 2 Wochen nach Diabetesinduktion mit 60 mg Streptozotocin-Sulfat pro kg/Ratte werden die Tiere im ARI-Screening eingesetzt. Als Maß der Wirksamkeit von Aldose-Reductase-Inhibitoren dient die Absenkung des erhöhten Sorbitgehaltes in Erythrozyten, in Nerven und der Linse 5–6 h nach Behandlung mit den zu untersuchenden ARIs.

Streptozotocin ist ein Cancerogen. Applikation von Streptozotocin und Haltung der Tiere nach Applikation (2–3 Tage) müssen daher unter Biohazard-Bedingungen erfolgen. Der während der ersten 2 Tage nach Streptozotocin-Applikation ausgeschiedene Urin muß besonders entsorgt werden, die kontaminierten Boxen speziell gereinigt werden. Streptozotocin wirkt aber nicht nur cancerogen und Betazell-toxisch, es verursacht auch Leber- und Nierenschäden. Deshalb werden die Tiere erst 10–14 Tage nach Applikation im ARI-Screening eingesetzt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Pyrimidin-Derivate der Formel I

20



25

und deren pharmakologisch verträgliche Salze ohne Einfluß auf die Blutglukose akut und chronisch, oral oder parenteral verabreicht einen intracellulären Sorbitanstieg verursachen. Der durch die Pyrimidin-Derivate der Formel I induzierte Sorbitanstieg wird durch simultane Behandlung mit Aldose-Reductase-Inhibitoren verhindert. Die Sorbit-akkumulierenden Pyrimidin-Derivate eignen sich daher für ein neues, vereinfachtes, weniger kosten- und zeitaufwendiges Akut-Screening nach Aldose-Reductase-Inhibitoren an normalen, nicht diabetischen Ratten.

35

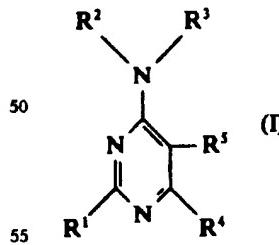
Durch Induktion von funktionellen und morphologischen Veränderungen im Sinne diabetischer Spätschäden bei chronisch mit Pyrimidin-Derivaten der Formel I behandelten Tieren, z. B. durch Verabreichung im Trinkwasser, kann auch gezeigt werden, daß die intracelluläre Sorbit-Akkumulation tatsächlich die direkte Ursache der diabetischen Spätschäden ist.

40

Parameter für diabetische Spätschäden sind: Nervenleitgeschwindigkeit, Pupillendilatation, Retina-Capillar-Aneurysmen, Dicke der Basalmembran der Capillaren.

Die vorliegende Erfindung betrifft daher Pyrimidin-Derivate der Formel I

45



50

in welcher R¹, R⁴ und R⁵ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₁–C₆)-Hydroxylalkyl, (C₁–C₆)-Alkoxy, (C₆–C₁₂)-Aryl oder Amino bedeuten.

55

R², R³ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁–C₆)-Alkyl, (C₆–C₁₂)-Aryl oder (C₆–C₁₂)-Aralkyl mit 1–4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinoligruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R⁶ und R⁷ substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinoligruppe, wobei R⁶, R⁷ (C₁–C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁–C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁–C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁–C₆)-Alkoxy carbonyl, N,N-(C₁–C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁–C₄)-Alkylcarbamoyl, N-(C₆–C₁₂)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆–C₁₂)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁–C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆–C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁–C₄)-Alkyl, (C₁–C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆–C₁₂)-Arylcarbonyl,

(C₁—C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁—C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

In den vorstehenden und folgenden Definitionen stehen Alkyl und Alkoxy (auch in abgeleiteten Resten) für geradkettige oder verzweigte Reste. 5

Unter Heteroaryl wird ein unsubstituierter Heteroarylrest verstanden, der als Heteroatom(e) ein Sauerstoffatom oder 1 bis 3 Stickstoffatome aufweist. (C₆—C₁₂)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R¹, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁—C₆)-Alkyl bedeuten, und R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls durch gleiche oder verschiedene Gruppen R⁶ und R⁷ substituiert ist, wobei R⁶, R⁷ (C₁—C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁—C₆)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl, (C₁—C₆)-Alkylsulfonyl, (C₁—C₆)-Alkylsulfinyl, (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträglichen Salze. 10

Besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R¹, R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁—C₄)-Alkyl bedeuten, und R², R³ zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ Sulfamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylcarbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl oder Pyridincarbonyl bedeutet, sowie deren physiologisch verträglich Salze. 15

Ganz besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R¹ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet, R⁴ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, bedeutet 20

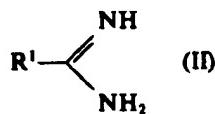
R⁵ Wasserstoff ist R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁—C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁—C₂)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁—C₂)-Dialkylcarbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcabonyl oder Pyridincarbonyl bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. 25

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise Ganz besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R¹ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet, R⁴ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, bedeutet 30

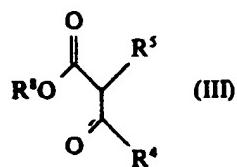
R⁵ Wasserstoff ist R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁—C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁—C₂)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁—C₂)-Dialkylcarbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C₁—C₂)-Alkyl, Chlor oder NO₂, oder Pyridincarbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridincarbonyl darstellt, sowie deren physiologisch verträgliche Salze. 35

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise 40

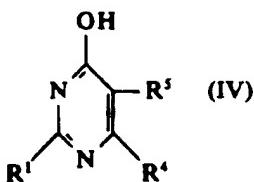
a) eine Verbindung der Formel II



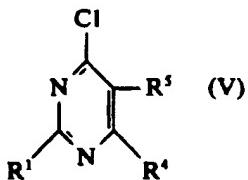
worin R¹ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalze, mit einer Verbindung der Formel III 45



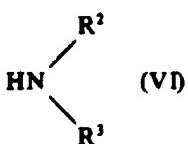
worin R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV 50



- 10 worin R¹, R⁴ und R⁵ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt
b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid, wie z. B. mit Phosphoroxychlorid, zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



- in welcher die Reste R¹, R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,
c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



- 35 in der R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und
d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R²/R³ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin R²/R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,
e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R² und R³ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinorest bilden, den oder die Reste R⁶/R⁷ einführt, und
40 f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird analog den in der Literatur beschriebenen Verfahren durchgeführt (vergl. z. B. D. J. Brown, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines Suppl. I (1970), Suppl. II (1985), Wiley-Interscience, N. Y. und darin zitierte Literatur).

45 Setzt man Verbindungen der Formel V mit Ammoniak (Formel VI, R² = R³ = H) oder prim. Aminen (Formel VI, R² = H, R³ ≠ H) um, so gelangt man zu Verbindungen der Formel I mit R² = R³ = H bzw. R² = H, R³ ≠ H deren (verbleibende) Wasserstoffatome gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z-R²/Z-R³ worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R², R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff haben, ersetzt werden können.

50 Durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Aminen der Formel VI, in denen R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, ein Ringsystem bilden, kommt man zu Verbindungen der Formel I, in denen entweder das Ringsystem schon die Substituenten R⁶, R⁷ wie oben definiert wurde, trägt oder unsubstituiert ist. Trägt dieses Ringsystem z. B. wie im Piperazin noch acide Wasserstoffatome, so können diese gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z-R⁶/Z-R⁷, worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R⁶/R⁷ die 55 Formel I angegebene Bedeutungen hat, substituiert werden.

Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit Säuren in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen provozieren durch eine intrazelluläre Polyol-Akkumulation ohne diabetische Stoffwechselstörung funktionelle Symptome im Sinne einer diabetischen Neuropathie.

60 Pharmakologische Untersuchung

In Dosen von 5–50 mg/kg Ratte oral verabreicht, verursachten die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung einen von der Dosis abhängigen Anstieg der Sorbitolkonzentration im Ichidiacus-Nerv und in den Erythrocyten normaler und Streptozotocin-diabetischer Ratten innerhalb von 4 bis 5 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von 25 mg/kg Ratte der Verbindung gemäß Beispiel 1d wird nach 4–5 Stunden bei normalen Ratten eine Sorbitolkonzentration in den genannten Geweben erreicht, die derjenigen entspricht, welche Streptozotocin-diabetische Ratten nach 8 Tagen aufweisen. Durch simultane orale Behandlung mit dem

DE 39 05 364 A1

ARI Spiro-2,7-difluor-9H-fluoren-9,4-imidazolidin-2,5-dion (= HOE 843) wird der Sorbitolanstieg dosisabhängig verhindert.

Aufgrund der Fähigkeit eine Sorbito-Akkummulation zu bewirken, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere als Tool im pharmakologischen Modell zur Prüfung von Aldose-Reductase-Inhibitoren. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verwendung der Pyrimidin-Derivate der Formel I und von deren pharmakologisch verträglichen Salzen.

Außerdem in den Beispielen aufgeführten Verbindungen können die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Salze erhalten werden. Verwendete Abkürzungen: Methyl(Me), Ethyl(Et), Propyl(Pr), Butyl(Bu), Hexyl(Hex), Acetyl(Ac), Phenyl(Ph), iso(i) und cyclo(c).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

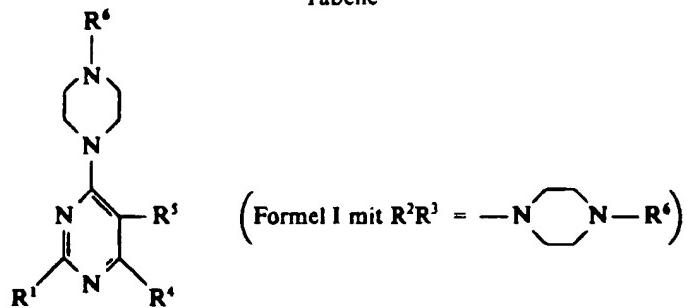
50

55

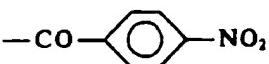
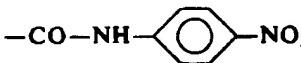
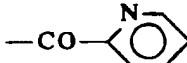
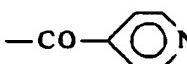
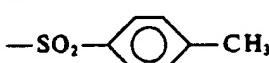
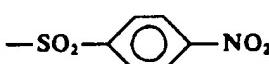
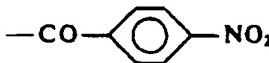
60

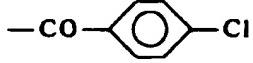
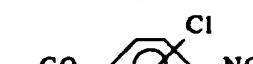
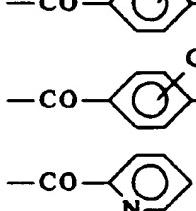
65

Tabelle



R^1	R^4	R^5	R^6
H	H	H	H
H	H	H	$-SO_2-$ $-CH_3$
H	H	H	$-SO_2-$ $-NO_2$
H	H	H	$-SO_2-$ CH_3
H	H	H	$-SO_2-$ $N(Me)_2$
H	H	H	$-SO_2-$ $NHCH_3$
H	H	H	$-CO-$
H	H	H	$-CO-$ CH_3
H	H	H	$-CO-$ $-CH_3$
H	H	H	$-CO-$ $-NO_2$
H	H	H	$-CO-$ $-Cl$
H	H	H	$-SO_2-$ $N(Et)_2$
H	H	H	$-SO_2-$ $N(iPr)_2$
H	H	H	$-CO-$ $-CH_3$
H	H	H	$-CO-$ $-NO_2$
H	H	H	$-CO-$ $NHEt$
CH ₃	H	H	H
CH ₃	H	H	$-SO_2-$ $NHCH_3$
CH ₃	H	H	$-CO-$ $-CH_3$

R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—SO ₂ —N(Et) ₂
CH ₃	H	H	—CO—CH ₃
CH ₃	H	H	—CO—N(Me) ₂
CH ₃	H	H	—CO—NH— 
CH ₃	H	H	—CO—NH— 
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—CO— 
CH ₃	H	H	—CO— 
Et	H	H	H
Et	H	H	—SO ₂ — 
Et	H	H	—SO ₂ — 
Et	H	H	—SO ₂ —CH ₃
Et	H	H	—SO ₂ —NH(CH ₃)
Et	H	H	—SO ₂ —N(CH ₃) ₂
Et	H	H	—SO ₂ —NEt ₂
Et	H	H	—SO ₂ —N(iPr) ₂
Et	H	H	—SO ₂ —Et
Et	H	H	—COCH ₃
Et	H	H	—CO— 
Et	H	H	—CO— 

	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶
5	Et	H	H	—CO— 
10	Et	H	H	—CO— 
15	Et	H	H	—CO— 
20	Et	H	H	—CO— 
25	Et	H	H	—CO— 
30	Et	H	H	—CO— 
35	Et	H	H	—CO— 

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre:

Beispiel 1

40 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin und das entsprechende Hydrochlorid

a) 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin

45 Eine Suspension aus 240 g Natriumhydrid (55%ige Suspension) in 5 l Toluol wurde bei Raumtemperatur unter Röhren mit einer Mischung aus 555 g Ameisensäureethylester und 440 g Essigsäureethylester tropfenweise versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Es wurde 1 h nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Es wurden 650 g Formylessigsäureethylester-Natriumsalz erhalten, das in 4 l Wasser gelöst und mit 475 g Acetamidin-Hydrochlorid umgesetzt wurde. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann wurde das Wasser im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert.

50 Es wurden 240 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin erhalten.
(Schmp.: 214°C)

b) 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin

55 11 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin wurden mit 50 ml Phosphoroxychlorid versetzt und langsam auf 80°C erhitzt. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hatte, wurde überschüssiges Phosphoroxychlorid im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde auf Eis gegeben. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingekocht.

60 Es wurden 8 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin erhalten.
(Schmp.: 59°C)

c) 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin

65 13 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 17,5 g Piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Piperazin-Hydrochlorid wurde abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum wurden 19 g

DE 39 05 364 A1

2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurden.

d) 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin

5
5 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 80 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 4,7 g N,N-Dimethylamidosulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 5 h auf 50°C erhitzt. Nachdem sich die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt hatte, wurde das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Diethylether versetzt. Die ausgefallene Kristalle wurden abgesaugt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 2,6 g 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin erhalten.
(Schmp.: 114°C)

10

e) 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin-Hydrochlorid

15
1 g 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin wurden in 5 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur unter Röhren mit 10 ml methanolischer Salzsäure versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Aceton versetzt. Es wurden 1 g Hydrochlorid als weiße Kristalle isoliert.
(Schmp.: 238°C, Zers.)

10

Beispiel 2

20

2-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin

25
1 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 2 g Kaliumcarbonat und 0,8 g Benzoylchlorid versetzt. Die Suspension wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, bis keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar war. Nach der Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Dichlormethan/Petroether umkristallisiert. Es wurden 0,5 g 2-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin erhalten.
(Schmp.: 147°C)

Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

25

Beispiel 3

30

2-Methyl-4-(4-ethylcarbamoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 138°C)

35

Beispiel 4

2-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 241°C)(Zers.)

40

Beispiel 5

2-Methyl-4-[4-(4-nitrobenzolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 166°C)

45

Beispiel 6

45

2-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 142°C)

50

Beispiel 7

2-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 118°C)

55

Beispiel 8

55

6-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 132°C)

60

Beispiel 9

60

6-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 221°C)

65

Beispiel 10

6-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin

(Schmp.: 78°C)

Beispiel 11

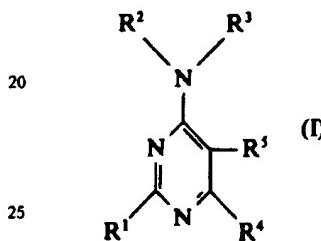
- 5 6-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin
 (Schmp.: 107°C)

Beispiel 12

- 10 6-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin
 (Schmp.: 198°C)

Patentansprüche

15 1. Pyrimidin-Derivate der Formel I



in welcher

R¹, R⁴ und R⁵ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C₁—C₆)-Alkyl, (C₁—C₆)-Hydroxylalkyl, (C₁—C₆)-Alkoxy, (C₆—C₁₂)-Aryl oder Amino bedeuten,

R², R³ gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁—C₆)-Alkyl, (C₆—C₁₂)-Aryl oder (C₆—C₁₂)-Aralkyl mit 1—4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R² und R³ bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R⁶ und R⁷ substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinogruppe, wobei R⁶, R⁷ (C₁—C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁—C₆)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylcarbamoyl, N-(C₆—C₁₂)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁—C₆)-Alkylsulfonyl, (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträglichen Salze.

2. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹, R⁴ und R⁵ (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁—C₆)-Alkyl und

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls durch gleiche oder verschiedene Gruppen R₆ und R₇ substituiert ist, wobei

R⁶, R⁷ (C₁—C₆)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylsulfamoyl, (C₁—C₆)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylcarbamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl, (C₁—C₆)-Alkylsulfonyl, (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R⁶, R⁷ Wasserstoff ist.

3. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹, R⁴ und R⁵ (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C₁—C₄)-Alkyl, und

R², R³ zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei

R⁶ Sulfamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C₁—C₄)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C₁—C₄)-Dialkylcarbamoyl, (C₁—C₆)-Alkylcarbonyl, (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C₁—C₄)-Alkyl, (C₁—C₄)-Alkoxy, Halogen, NO₂, NH₂, CN oder CF₃ substituiertes (C₆—C₁₂)-Arylcarbonyl oder Pyridincarbonyl bedeutet.

4. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R¹ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Methyl,

R⁴ Wasserstoff oder (C₁—C₂)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R⁵ Wasserstoff

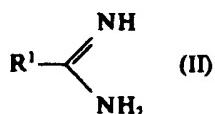
R², R³ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R⁶ trägt, wobei R⁶ N-(C₁-C₃)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C₁-C₂)-Dialkylsulfamoyl, N-(C₁-C₂)-Alkylcarbamoyl, N-N-(C₁-C₂)-Dialkylcarbamoyl, (C₁-C₂)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C₁-C₂)-Alkyl, Chlor oder NO₂, oder Pyridincarbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridincarbonyl.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II

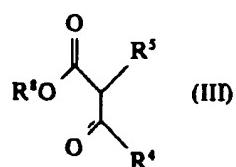
5

10



15

worin R¹ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalze, mit einer Verbindung der Formel III

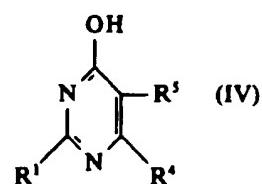


20

25

worin R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R⁸ Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV

30

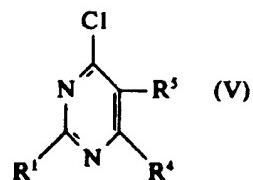


35

worin R¹, R⁴ und R⁵ die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt

b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat 40
der Formel V

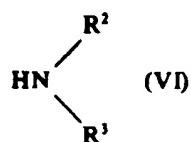
40



45

50

in welcher die Reste R¹, R⁴ und R⁵ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,
c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



55

60

in der R² und R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R²/R³ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin R²/R³ die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

65

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R² und R³ gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morphinolorest

bilden, den oder die Reste R⁶/R⁷ einführt, und
f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz
überführt.

5 6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im
pharmakologischen Modell.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65